

El Óxido Nítrico en las Vías Aereas Superiores: una Nueva Perspectiva en Otorrinolaringología?

José Miguel Chatkin

El óxido nítrico (ON) era considerado solamente como un componente de la polución atmosférica hasta que, en 1978, surgieron relatos de que pudiese estar envuelto en la vaso regulación. En 1980, Furchgott et al. ¹ relataron que la vaso dilatación está regulada por una sustancia derivada del endotelio y, algunos años más tarde, casi que simultáneamente, Ignarro et al ² y Palmer et al ³ demostraron que esta sustancia era el óxido nítrico. Estos investigadores recibieron el premio Nobel algunos años después, cuando determinaron que este ON tenía un papel vital en una multiplicidad de procesos fisiológicos y fisiopatológicos.

El ON tiene un papel importante en la vaso-regulación, controlando el flujo sanguíneo y la presión arterial, mediando el tono vasodilatador de reposo. También controla la hemostasia, inhibiendo el contacto entre el endotelio y las plaquetas, previene la adhesión de los leucocitos y actúa en la cascada de la coagulación. Ha sido propuesto como un neurotransmisor para el sistema nervioso central, interfiriendo en la percepción del dolor, la memoria, el aprendizaje y la depresión. También tiene un papel en el sistema nervioso periférico autónomo no adrenérgico no colinérgico – NANC. En el aparato respiratorio, está relacionado con la bronco dilatación neural.

Además de eso, provee una primera línea de defensa contra microorganismos por medio de actividades antivirales ⁴ y antimicrobianas ⁵ y por estimular la actividad ciliar⁶. La correlación entre los niveles de ON nasal con la frecuencia de movimientos ciliares y el test de transporte de sacarina refuerza esta afirmación ⁷. En otra perspectiva, la inflamación crónica puede llevar a la producción de varios metabolitos, entre ellos el ON, que puede tener una acción citotóxica y inclusive genotóxica, dañando el DNA. En condiciones especiales, el ON está relacionado en actividades tumoricidas del sistema inmune y, en otras situaciones, en la angiogénesis y desarrollo de metástasis. Así, dependiendo del tipo y de la fase de la inflamación y de la respuesta individual, el ON parece tener un papel tanto como pro, como anti-inflamatorio, reforzando la idea de que esta sustancia, a semejanza de varios otros mediadores, pueda tener una doble función .

El ON está envuelto en muchos eventos fisiológicos como la regulación de la relación ventilación/perfusión en los pulmones, en la defensa del huésped, el embarazo, erección peniana, peristaltismo, tolerancia a la morfina, entre muchos otros. El ON se encuentra en la nariz y en las cavidades paranasales no

solo en los tejidos, fluido intersticial o compartimiento intravascular, pero también como constituyente del propio gas existente en la vía aérea superior.

ON en el aire exhalado (EON)

La primera demostración del ON en el aire exhalado ocurrió en 1991 y cerca de dos años después, Alving et al.⁸ publicaron el hallazgo de niveles elevados en asmáticos, con posterior disminución con el uso de corticoides. En el mismo estudio, relataron la existencia de concentraciones altas en la vía aérea superior. Concentraciones elevadas de ON fueron encontradas en varias situaciones clínicas, como el asma,⁸ bronquiectasias, infección respiratoria viral y rinitis. Está, sin embargo, disminuido en la tos crónica, tabaquismo, uso de alcohol, rinosinusitis aguda⁹ y crónica y disquinesia ciliar primaria.

ON Nasal

El hallazgo de concentraciones altas de ON en la nariz⁸ y cavidades paranasales,¹⁰ aún en personas sanas, en comparación con las concentraciones existentes en las vías aéreas inferiores, renovó el interés que este gas pudiese ser el nexo entre los dos sectores de las vías aéreas.

Se han relatado conexiones entre las vías aéreas intra y extra-torácicas hace varios años. La asociación entre hiperreactividad bronquial, disminución de VEF1 en portadores de poliposis nasal y rinitis alérgica¹¹ ya fue demostrada. Por otro lado, la polipectomía, el tratamiento quirúrgico en los senos paranasales¹² o el uso de corticoides nasales¹³ se sabe que mejoran la función pulmonar en pacientes con asma. Es posible que el nexo entre las dos porciones de las vías aéreas sea el ON, como será abordado en este texto.

Existen evidencias de que el ON producido en las vías aéreas superiores sea un modulador de la función pulmonar, mejorando la relación ventilación-perfusión¹⁴.

El ON es también reconocido como un derivado de la exhaustión de motores de automóviles y un componente del gas doméstico. Existe también en concentraciones tan altas como 50 ppm en el humo de cigarrillo, lo que llevó a la especulación de que pudiese haber retroalimentación negativa, suprimiéndose la producción normal endógena. Así, los niveles reducidos de ON encontrados en el aire exhalado de fumadores sería consecuencia de este mecanismo. En los individuos no fumadores, las concentraciones son mucho más altas y los niveles todavía más altos fueron identificados en las cavidades paranasales maxilar y frontal¹⁵.

Los niveles alterados de ON exhalado, encontrados en varias situaciones clínicas, y la modificación después del uso de esteroides, sugiere un posible papel diagnóstico y también de marcador de enfermedades. La relación entre ON y los marcadores clásicos de la inflamación todavía no está plenamente establecida.

En resumen, el ON nasal está aumentado en la rinitis alérgica, disminuyendo en la rinosinusitis aguda y en la poliposis; es dependiente del grado de obstrucción de la cavidad nasal.

Varios factores pueden interferir en el resultado final de la concentración del ON, algunos de ellos están resumidos en la (Tabla 1).

FACTOR
Edad
Sexo
Menstruación
Embarazo
Volumen nasal
Posición supina
Anestésicos locales
Antibióticos
Histamina
Hipoxia
Tabaquismo
Ejercicio
Corticosteroides
Agentes descongestionantes
Inhibidores de NOS
Ciclo nasal
Murmurar
L-arginina
Vasodilatadores

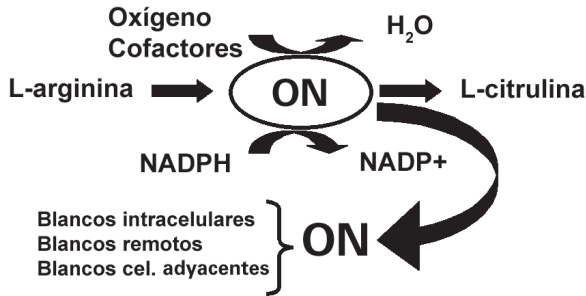
(Tabla 1). Factores que pueden interferir en el resultado final de la concentración del ON

El origen del ON nasal

El ON se sintetiza a partir del aminoácido semi esencial L-arginina, por la acción de sintases (NOS), produciendo L-citrulina. Para la concretización de ésta reacción química, varios cofactores, oxígeno y NADPH son necesarios. El ON producido es rápidamente oxidado al nitrito (NO_2^-), que puede ser usado para monitorizar la propia formación de ON, pero también de los iones -nitratos (NO_3^-) y peroxinitritos (ONOO⁻).

La NOS existe en diferentes isotipos: la forma constitutiva (cNOS) y la inductible (iNOS), y denominadas de acuerdo con su localización principal, endotelial (eNOS) o neuronal (nNOS). Esas enzimas son expresiones de diferentes cromosomas, cuyos genes están localizados en los cromosomas 7, 12 e 17. Ellas tienen diferentes necesidades para ser activadas. En tanto las nNOS e eNOS son dependientes de Ca^{2+} -calmodulina y producen cantidades pequeñas de ON, la iNOS es independiente de la presencia de Ca^{2+} -calmodulina. Siendo activada por citoquinas y endotoxinas pro-inflamatorias, producen cantidades de ON hasta 1000 veces mayores de ON que las cNOS, resultando en efectos fisiológicos distintos. A pesar de la iNOS encontrada en las cavidades paranasales producir NO en grandes cantidades, posee algunas características de las cNOS. La inducción de la iNOS requiere la transcripción genética y por lo tanto la producción de ON solo ocurre después de un intervalo de tiempo de algunas horas y puede continuar por varios días. (Figura 1)

Síntesis de Óxido Nítrico



(Figura 1)

Muchos tipos de células en el sistema respiratorio tanto superior como inferior, poseen la capacidad de producir ON. Entre ellas, las neuronas del sistema parasimpático, células endoteliales, y células ciliadas de la mucosa, además de neutrófilos, macrófagos y fibroblastos. Es probable que las cantidades medidas en el aire exhalado sean producidas superficialmente en la mucosa, ya que la que se origina en estructuras más profundas son aprisionadas por la hemoglobina. De cualquier modo, el origen del ON medido en el aire exhalado es todavía controversial. Lundberg et al.¹⁰ encontraron concentraciones de ON en las cavidades paranasales varias centenas de veces mayor (3000-25000ppb) que la detectada en el aire exhalado (10-20ppb) y sugirieron que la mayor parte del gas proviene de tales cavidades. Hay también evidencias inmunohistoquímicas de mayores concentraciones de iNOS en la mucosa sinusal, cuando comparada a la mucosa nasal. Entretanto, evidencias recientes sugieren que las cavidades paranasales no sean los únicos locales de producción de ON, ya que concentraciones altas de ON son también encontradas en los recién nacidos, antes del desarrollo de sus cavidades paranasales.

La producción de ON en la mucosa nasal

Las informaciones sobre la producción de ON por la mucosa nasal sana todavía son escasas. En muestras de tejido retirado de personas con rinitis, una fuerte coloración para eNOS fue localizada en el endotelio vascular, epitelio y glándulas de la submucosa. En cuadros crónicos de rinitis, la impregnación para iNOS fue moderada y localizada en la superficie epitelial, glandular y el endotelio vascular. En la poliposis, Ramis et al.¹⁶ encontraron que los pólipos contenían niveles más altos de NOS (tipo iNOS) que en los demás tejidos, que presentaban expresión solamente de NOS de la forma constitutiva.

Estos hallazgos sugieren un posible papel para las NOS en la regulación del flujo nasal, secreción nasal y movimientos ciliares en condiciones normales o patológicas.

Producción, absorción y liberación del ON de las vías aéreas

Las vías nasales protegen las vías aéreas inferiores, humidificando, calentando y filtrando el aire inhalado. Las características particulares aerodinámicas de las

vías nasales resultan en mayor contacto entre el aire inspirado y la mucosa nasal. De ese modo, no solo partículas, pero también gases nocivos inhalados son removidos antes que alcancen las delicadas estructuras alveolares pulmonares. La eficacia de la remoción de ese material sólido o gaseoso depende del tamaño de las partículas y, en el caso de los gases, de la solubilidad y concentración.

Como el ON era considerado solo un gas poluyente en las vías aéreas, fué sorpresa el hallazgo de concentraciones tan altas como 20-30ppm dentro de las cavidades paranasales sanas. Hallazgos semejantes fueron determinados apenas unos pocos minutos después de la parada de la circulación del flujo aéreo ¹⁷.

Entre tanto, las concentraciones de ON medidas en la nariz y las cavidades paranasales, reflejan la liberación y no la producción de ON. La velocidad de la corriente aérea tiene impacto en la medida de la concentración del gas, tanto por técnicas que lo miden por medio del componente exhalado, como aspirado. En cada segmento de la mucosa nasal, hay elementos que producen y absorben ON. La tasa de absorción es proporcional a la concentración existente en el lumen. Así, las cavidades nasales pueden ser descritas como un integrador lineal que acumula el gas a medida que la corriente de aire lo atraviesa. Parte de este total sufre reacciones químicas, parte es absorbida por la sangre por medio de la mucosa, y parte probablemente se disuelve, en parcelas que no son medidas por las técnicas usuales de determinación de la concentración de ON en el aire exhalado. El resultado del ON exhalado esta influenciado por el flujo utilizado para la evaluación. En la nariz, el flujo probablemente por si solo no altera la producción, pero solo representa la tasa en la cual el ON liberado en la mucosa nasal es removido para el aire ambiente y medido por los equipos.

Consideraciones aerodinámicas sobre la liberación de ON nasal

Independientemente de la técnica utilizada para medir el ON nasal, es esencial el registro de la concentración, solamente cuando haya seguridad de que se alcanzó el equilibrio gaseoso. Varios estudios utilizando técnicas de aspiración del aire contenido en la vía aérea superior inicialmente usaron el flujo determinado por el propio equipo, generalmente en el rango de 0.2 a 0.7L/min. En tales flujos bajos, la corriente laminar evitará la penetración del aire en zonas mas íntimas de los pasajes aéreos de la nariz, con lo que la turbulencia mínima necesaria para tomar todo el gas existente dejará de ocurrir. Flujos por debajo de 1L/min no mimetizan las condiciones aerodinámicas de la respiración nasal y, consecuentemente, el *plateau* registrado en los equipos analizadores de ON puede no ser representativo del equilibrio fisiológico. Esta situación queda más alterada en la presencia de congestión nasal, cuando el flujo queda más disminuido y las medidas que se obtienen pueden no ser confiables.

Los cambios en el paso de aire por la nariz ocurren constantemente, de modo espontáneo o en respuesta a modificaciones posturales, temperatura del cuerpo, ejercicio, rinitis, descongestión química o estimulación por histamina. Se ha sugerido que el volumen nasal y la resistencia al paso del aire pueden influenciar la liberación de ON nasal en regimenes de flujos bajos. Entretanto, cuando se utilizan flujos mas fisiológicos, en el rango de 2 a 6L/min, no se detectan modificaciones de la concentración de ON, secundarias al uso de salina o inclusive

con la reducción de volumen secundario al cambio de postura. Una reducción de 10-15% en la concentración de ON usualmente se encuentra después del uso de drogas descongestionantes, pero ésta reducción parece no estar relacionada a alteraciones del volumen de la cavidad.

El papel del ON en la interrelación de la fisiología nasal y la vía aérea

El aire atmosférico contiene concentraciones de ON que pueden ser de hasta 200ppb, o mas altas en áreas mas poluídas. Durante el breve paso del aire a lo largo de los 6-9 cm de la vía nasal, la concentración aumenta aproximadamente 100ppb, considerando que el flujo aéreo este alrededor de los niveles fisiológicos de 6 L/min. Al alcanzar las vías aéreas periféricas y regresar a las vías superiores, la concentración se reduce a menos de la mitad de la original. Así, bajo condiciones fisiológicas, la nariz y las cavidades paranasales parecen ser productoras de ON, y los pulmones consumidores.

El ON se acumula fisiológicamente en periodos de no-ventilación en la cavidad nasal, como durante el ciclo nasal, la fonación o los respiradores bucales. El reinicio del flujo resultará en la inhalación de ON para las vías inferiores, determinando varios efectos, como la bronco dilatación, la adecuación de la relación ventilación-perfusión y posiblemente un incremento en los mecanismos de defensa del huésped. Así, el ciclo nasal crea una alternancia de la concentración de ON en las vías nasales. En los respiradores nasales, la mayor parte del flujo ocurre por la narina patente, en cuanto ocurre aumento local de ON, por estagnación, en la narina opuesta menos ventilada, alcanzando concentraciones capaces de reducir el crecimiento bacteriano, replicación viral o aumentar la motilidad ciliar.

La constatación de concentraciones altas de ON en las cavidades paranasales y la alta concentración liberada en la nariz dió una nueva perspectiva a la Rinología y, quien sabe, nuevas explicaciones a la fisiología de la nariz y de su impacto en todas las vías aéreas.

Considerando que la mucosa nasal es un local común de infección, es sorprendente que estas situaciones clínicas no envuelvan más frecuentemente a las cavidades paranasales. Es posible que las concentraciones altas de ON, ahora reconocidas, estén relacionadas con la protección contra la invasión bacteriana, tanto por medio de la acción antibacteriana y antiviral, como del aumento de la acción ciliar. Este raciocinio explica la alta frecuencia de sinusitis en los portadores de fibrosis quística y en poliposis nasal, situaciones en que el ON está bajo. El nivel bajo de ON durante la fase aguda de la sinusitis se revierte después del uso de antibióticos, un hallazgo que refuerza esta concepción⁹. Del mismo modo, el aumento rápido del nivel de ON en cada ciclo respiratorio puede tener un papel similar en la defensa de la orofaringe, además de la modulación de la función pulmonar.

Esto puede ser de importancia particular en el ciclo nasal. La reducción de la frecuencia de las infecciones del tracto superior y de las otitis, observada después de la remoción de las adenoides puede, en parte, ser atribuida a la restauración de la respiración nasal y consecuentemente al mejor efecto protector del ON nasal. Las cirugías endoscópicas, creando antróstomias amplias pueden, entre tanto, impedir la restauración de concentraciones altas de ON necesarias para los mecanismos de defensa ya descritos. A pesar de la remoción del líquido acumulado y de la

aereación de la cavidad, algunos casos no tienen la disminución esperada de los episodios infecciosos, posiblemente por este mecanismo de no acúmulo de ON. La auto-inhalación del ON puede representar otra ventaja fisiológica importante de la respiración nasal cuando se compara con la bucal. Lundberg et al¹⁴ mostraron que la respiración nasal mejora la saturación de oxígeno, comparada con la respiración bucal y que, además de eso, la infusión de aire que ya ha pasado por la cavidad nasal a pacientes entubados mejora la captación de oxígeno. La hipertensión pulmonar puede presentarse en niños y adultos con obstrucción severa de la vía aérea durante el sueño y la infusión de ON se utiliza como una modalidad de tratamiento en los casos de dificultad respiratoria severa.

Medida de ON nasal

El conocimiento actual sugiere que la medida del ON exhalado y de otros gases puede ser una herramienta útil para el diagnóstico o el seguimiento para varias enfermedades que envuelven las vías aéreas superiores e inferiores. Tales técnicas pueden ayudar a evaluar el impacto del tratamiento y de otras intervenciones en situaciones tan frecuentes como el asma y la rinitis alérgica. Además de eso pueden evaluar los niveles de polución intra y extra domiciliarias.

Como la concentración medida de ON depende del flujo es fundamental que los procedimientos sean padronizados. Hay un consenso publicado por la American Thoracic Society que define los criterios y las técnicas para la utilización del ON exhalado. Entretanto, el paso doble del aire por la cavidad nasal con una abertura anterior y posterior, provee la necesidad de técnicas especiales y variadas cuyas ventajas y desventajas comienzan a evaluarse.

Referencias bibliográficas

1. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
2. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:9265-9269.
3. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-526.
4. Croen KD: Evidence for antiviral effect of nitric oxide. Inhibition of herpes simplex virus type 1 replication. *J Clin Invest* 1993;91:2446-2452.
5. Mancinelli RL, McKay CP: Effects of nitric oxide and nitrogen dioxide on bacterial growth. *Appl Environ Microbiol* 1993;4691:198-202.
6. Jain B, Rubinstein I, Robbins RA, Leise KL, Sisson JH: Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;191:83-88.
7. Lindberg S, Cervin A, Runer T: Low levels of nasal nitric oxide (NO) correlate to impaired mucociliary function in the upper airways. *Acta Otolaryngol* 1997;117:728-734.

8. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM: Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368-1370.
9. Baraldi E, Azzolin NM, Biban P, Zacchello F: Effect of antibiotic therapy on nasal nitric oxide concentration in children with acute sinusitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1680-1683.
10. Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggaard A, Hokfelt T, Lundberg JM, Alving K: High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nat Med* 1995;1:370-373.
11. Annesi I, Oryszczyn MP, Neukirch F, Orvoen-Frija E, Korobaeff M, Kauffmann F: Relationship of upper airways disorders to FEV1 and bronchial hyperresponsiveness in an epidemiological study. *Eur Respir J* 1992;5:1104-1110.
12. English GM: Nasal polypectomy and sinus surgery in patients with asthma and aspirin idiosyncrasy. *Laryngoscope* 1986;96:374-380.
13. Aubier M, Levy J, Clerici C, Neukirch F, Herman D: Different effects of nasal and bronchial glucocorticosteroid administration on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:122-126.
14. Lundberg JO, Settergren G, Gelinder S, Lundberg JM, Alving K, Weitzberg E: Inhalation of nasally derived nitric oxide modulates pulmonary function in humans. *Acta Physiol Scand* 1996;158:343-347.
15. Haight JS, Djupesland PG, Qian W, Chatkin JM, Furlott H, Irish J, Witterick I, McClean P, Fenton RS, Hoffstein V, Zamel N: Does nasal nitric oxide come from the sinuses? *J Otolaryngol* 1999;28:197-204.
16. Ramis I, Lorente J, Rosello-Catafau J, Quesada P, Gelpi E, Bulbena O: Differential activity of nitric oxide synthase in human nasal mucosa and polyps. *Eur Respir J* 1996;9:202-206.
17. Chatkin JM, Qian W, McClean PA, Zamel N, Haight J, Silkoff P: Nitric oxide accumulation in the nonventilated nasal cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:682-685.